Lane Medical Library

Aus den seminaristischen Übungen für pathologische Physiologie
an der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

Über dynamische Wirkungen von Aminosäuren

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

Joachim Schubert, cand. med.
Berlin-Zehlendorf, Alsenstraße 1

Sommersemester 1931

Tag der Promotion: ~~19. Dezember 1933~~ 1. Aug. 1934

Druck von Friedr. Vieweg & Sohn Akt.-Ges. in Braunschweig
1934

604

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. H. Gocht
Referent: Professor Dr. A. Bickel
Korreferent: Professor Dr. R. Rössle

Sonderdruck aus „Biochemische Zeitschrift", 269. Band, 4.-6. Heft

Meinem
hochverehrten Lehrer
und gütigen Förderer
Herrn Professor Dr. A. Bickel
in aufrichtiger Dankbarkeit
zugeeignet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153504_0018

Die Erfahrung lehrt, daß gar nicht so selten im Stoffwechsel der organischen Substanz Zwischen- oder Endprodukte gebildet werden, die während ihrer Anwesenheit im Körper, d. h. bis zu ihrer weiteren Verwendung im Organismus oder ihrer Ausscheidung aus demselben bestimmte *dynamische* Wirkungen im Sinne der Beeinflussung von Organfunktionen oder des Stoffwechsels ausüben. Hierin gehören nicht nur die Produkte innersekretorischer Drüsen, die Hormonbildung im engeren Sinne, nicht nur die Bildung von Sekretinstoffen und Fermentaktivatoren, sondern auch andere Substanzen, die, wie schon gesagt, entweder Übergangsverbindungen oder Abfallprodukte beim Stoffumsatz darstellen. Alles, was hierher gehört, läßt sich unter dem allgemeinen Gesichtspunkt zusammenfassen, daß beim Stoffwechsel als Zwischen- oder Endprodukte Körper auftreten, deren Bedeutung sich nicht einfach in ihrer Beziehung zum Stoffumsatz erschöpft, sondern die in der Hauptsache oder nebenbei noch besondere dynamische Wirkungen direkt oder indirekt ausüben.

Angesichts der zentralen Stellung, die die Aminosäuren im Eiweißumsatz beim Anbau und Abbau einnehmen, und angesichts der Erfahrung, daß unter pathologischen Verhältnissen Aminosäuren in abnormer Menge im Blut kreisen können, verlohnt es sich wohl, der Frage nachzugehen, in welchen Richtungen Amine und Aminosäuren dynamische Wirkungen ausüben können.

Zweckmäßig teilen wir diese Wirkungen ein in:

I. Dynamische Wirkungen auf einzelne Organfunktionen.
II. Dynamische Wirkungen auf den allgemeinen Stoffumsatz.

I. Dynamische Wirkungen auf einzelne Organfunktionen.

Es ergibt sich aus der Literatur über die dynamische Wirkung von Aminosäuren auf einzelne Organfunktionen folgendes:

1. Einzelne Aminosäuren wie Glykokoll, Alanin, Cysteinchloridhydrat, Histamin und Aminosäuregemische wirken bei enteraler Zufuhr als Erreger

der Magensaftsekretion. Carnosin, β-Alanin, Histidin, Carnitin und Methylguanidin wirken bei parenteraler Zufuhr im Sinne von Sekretinstoffen [*Bickel* (1), *Ivy* und *Javois* (2), *Korchow* (3), *Tagawa* (4)].

2. Die Anfangsglieder der aliphatischen Aminosäuren wie Glykokoll, Alanin, Valin, Leucin in Konzentrationen von 0,5 bis 1 % bewirken Vasodilatation und Tonusfall der glatten Muskulatur überlebender Organteile, wie ganzer Organe beim Kalt- und Warmblüter, während das Anfangsglied der aromatischen Aminosäuren Phenylalanin, in gleichen Konzentrationen ohne Einfluß ist [*Brouha* (5), *Nakamura* (6), *Frédéricq* und *Brouha* (8), *Russo* (9)].

3. Die genannten Anfangsglieder der aliphatischen Aminosäuren, wie auch Phenylalanin, das Anfangsglied der aromatischen Aminosäuren, wirken in Konzentrationen unter 1 % steigernd, über 1 % herabsetzend auf den Tonus der Herzmuskulatur des Kaltblüters [*Lussana* (10)].

4. Die genannten Anfangsglieder der aliphatischen Aminosäuren in Konzentrationen von 1 bis 2 % bewirken Vasodilatation der Kranzgefäße und Verstärkung des Herzschlages beim Warmblüter, während das Anfangsglied der aromatischen Aminosäuren, Phenylalanin den Herzschlag nicht verstärkt, sondern nur eine Vasodilatation bewirkt [*Frédéricq* (11)].

5. Glykokoll, Valin in Konzentrationen von 0,5 g pro Körperkilogramm in 3 Minuten injiziert, bewirkt beim Warmblüter geringe Blutdrucksenkung. Glykokoll, Valin, Alanin und Leucin, in Konzentrationen von 0,5 g pro Körperkilogramm in 3 Sekunden injiziert, bewirken beim Warmblüter vorübergehende starke Blutdrucksenkung [*Brouha* (5)].

6. Amine haben anfangs erregende, später lähmende Wirkungen auf die glatte Muskulatur des Kalt- und Warmblüters [*Orient* (7)].

Ich habe nun im Anschluß an diese in der Literatur niedergelegten Beobachtungen den Einfluß von mehreren Aminen und Aminosäuren wie auch von Gemischen dieser Körper auf den in Ringerlösung suspendierten Dünndarm des Meerschweinchens untersucht. Meine Experimente sind zum Teil Bestätigungen von Bekanntem. Neu aber ist die Feststellung der eben wirksamen Konzentration der Ringerlösung an motorisch wirksamen Aminen, Aminosäuren und Gemischen derselben, neu ist auch der Nachweis, daß *Trimethylamin* eine außerordentlich starke tonussteigernde Wirkung auf die glatte Muskulatur hat, die in ihrer Stärke durchaus mit derjenigen des Histamins konkurriert.

Experimenteller Teil.

Methodik.

Einem frisch getöteten Meerschweinchen wurden jeweils etwa 5 cm kotfreier Dünndarm entnommen, in 100 ccm einer 39° C warmen Ringerlösung suspendiert und in der üblichen Weise mit dem Kymographion verbunden. Nach etwa $^1/_2$ Minute hatte sich das durch die unvermeidlichen vorangegangenen Manipulationen etwas erschütterte Darmstück wieder erholt und führte regelmäßige Pendelbewegungen aus, die auf der in gleichförmige langsame Bewegung (eine Umdrehung in 2 Minuten) versetzten Schreibtrommel des Kymographions aufgezeichnet wurden. Der Nährlösung wurden nun Aminosäuren in bestimmten Konzentrationen zugesetzt und ihr Einfluß auf den Muskeltonus und die Pendelbewegung graphisch

registriert. Zur Untersuchung gelangten in Konzentrationen von $^1/_{1000}$ bis $^5/_{100}$ % von aliphatischen *Aminosäuren*:

Glykokoll, leicht wasserlöslich (Aminoessigsäure),
d-Alanin, leicht wasserlöslich (α-Aminopropionsäure),
d-Valin, schwerer wasserlöslich (Aminoisovaleriansäure),
l-Leucin, wasserlöslich 1 : 45 bei + 20° C (α-Aminoisobutylessigsäure),
l-Asparaginsäure, wasserlöslich 1 : 222 bei + 20° C (Aminobernsteinsäure),
d-Glutaminsäure, wasserlöslich 1 : 100 bei + 16° C (Aminoglutarsäure),
l-Asparagin, wasserlöslich 3,1 : 100 bei + 17° C .

Von aliphatischen *Aminen*:

Trimethylamin aus der Cholingruppe.

Von aromatischen Aminen zum Vergleich:

Histamin (β-Imidazolyläthylamin).

Ferner prüfte ich zwei *Aminosäuregemische*, die durch Säurehydrolyse mit nachfolgender Reinigung aus nativem Eiweiß gewonnen worden waren.

Protokolle.

1. In der ersten Versuchsreihe wurde der Nährlösung zuerst 0,1 ccm einer 1 %igen Lösung Glykokoll zugesetzt, so daß der Darm in einer $^1/_{1000}$ % isotonischen Glykokollösung sich befand. Die ununterbrochen aufgezeichnete Tonus- und Bewegungskurve des Darms ließ keine Änderung erkennen. Es ist also Glykokoll in $^1/_{1000}$ %iger Konzentration ohne jeden mit den verfügbaren Mitteln erfaßbaren Einfluß auf den Tonus, wie auch auf die Pendelbewegung des überlebenden Meerschweinchendarms. Nachdem eine sich über eine Runde erstreckende Kurve des Versuchs vollendet war, wurde das Kymographion angehalten, das Kurvenblatt durch ein neues ersetzt und die Suspensionsflüssigkeit entleert, Gefäß und Darm mit frischer Nährlösung ausgewaschen und danach mit frischer Nährlösung wieder versorgt. Nachdem sich gezeigt hatte, daß der Darm wieder regelmäßige Pendelbewegungen ausführte, wurden 0,5 ccm einer 1 %igen Lösung Glykokoll zugesetzt, so daß nunmehr der Darm in einer $^1/_{200}$ %igen isotonischen Glykokollösung sich befand. Die zweite Hälfte der Kurve zeigte auch bei diesem Versuch gegen die erste Hälfte keine Veränderung, was besagt, daß Glykokoll in $^1/_{200}$ %iger Konzentration auf unser Objekt ohne wahrnehmbaren Einfluß blieb. Die gleichen Ergebnisse lieferten die Versuche mit Glykokoll in $^1/_{100}$-, $^3/_{100}$-, $^5/_{100}$ %igen Konzentrationen.

2. In der zweiten Versuchsreihe wurde d-Alanin verwendet. Es wurden die gleichen Ergebnisse wie in der ersten Versuchsreihe mit Glykokoll festgestellt. Alanin in $^1/_{1000}$-, $^1/_{500}$-, $^1/_{100}$-, $^3/_{100}$ und $^5/_{100}$ %igen Konzentrationen ist auf Tonus- und Pendelbewegung des überlebenden Meerschweinchendarms ohne Einfluß.

3. Die dritte Versuchsreihe wurde mit d-Valin ausgeführt. Die Konzentrationen von $^3/_{100}$ und $^5/_{100}$ % bewirkten einen langsamen und wenig verstärkten Einfluß auf den Tonus und die Pendelbewegung, der erst wahrnehmbar wurde, nachdem die Schreibtrommel eine zweite ganze Umdrehung vollendet hatte.

4. Die angeschlossene vierte Versuchsreihe mit l-Leucin, von dem eine deutlichere Wirkung erwartet wurde, lieferte das gleiche Ergebnis wie die Versuchsreihen 1 und 2, d. h. l-Leucin hat ebenso wie Glykokoll und

d-Alanin in Konzentrationen von $^1/_{1000}$ bis $^5/_{100}$ % keine Wirkung auf Tonus- und Pendelbewegung des überlebenden Meerschweinchendarms.

5. Eine deutlichere Veränderung wurde indessen in der fünften Versuchsreihe mit l-Asparaginsäure in $^5/_{100}$ %iger Konzentration festgestellt. Gleich nach der Zugabe von 5 ccm 1 %iger Lösung von l-Asparaginsäure erfolgten geringer Tonusanstieg und Nachlassen der Pendelbewegungen, denen wiederum Tonusabfall und Zunahme der Pendelbewegungen folgten. Letztere sistierten alsbald bei weiterem Tonusabfall.

6. Nachdem sich bisher mit steigender Konzentration eine schnellere Wirksamkeit eingestellt hatte, brachte *d-Glutaminsäure* in der sechsten Versuchsreihe eine wiederholt nachgeprüfte Ausnahme. In der Konzentration von $^1/_{1000}$ und $^1/_{500}$ % ist diese Verbindung auf Tonus- und Pendel-

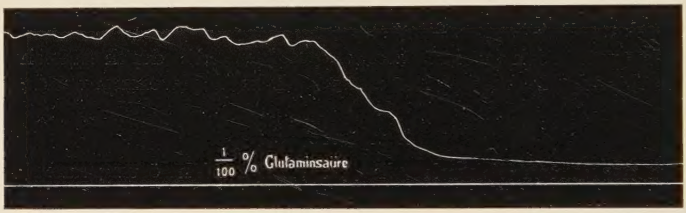

Abb. 1.

bewegung ohne Einfluß. In einer Konzentration von $^1/_{100}$ % indessen tritt schnell und deutlich Tonussenkung mit sistierender Pendelbewegung ein (Abb. 1). Aber nun wird mit steigender Konzentration von $^3/_{100}$ und $^5/_{100}$ % die Wirkung nicht analog beschleunigt, sondern verlangsamt. In beiden Fällen tritt langsam Tonussenkung und Sistieren der Pendelbewegung ein.

7. Die bereits im vorangegangenen sich mehrfach andeutende Tatsache eines verschiedenen Einflusses der aliphatischen Aminosäuren auf Tonus-

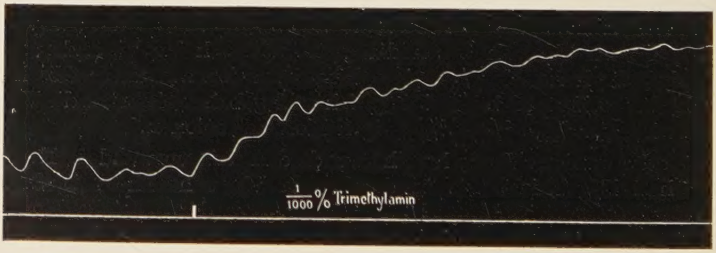

Abb. 2.

und Pendelbewegungen wird in der siebenten Versuchsreihe mit l-Asparagin erneut dokumentiert. In Konzentrationen über $^1/_{100}$ % wird vorübergehend eine langsame Tonussenkung beobachtet, die bald wieder zur ursprünglichen Höhe ansteigt, während die Pendelbewegung nicht beeinflußt wird.

8. In der achten Versuchsreihe wurde die bisher gewahrte aufsteigende Reihe der in dynamischer Hinsicht zu untersuchenden aliphatischen Aminosäuren nicht beibehalten, da diese Produkte nur schwer löslich und nur

mit komplizierten Methoden erst aufgearbeitet werden müssen, z. B. Betain aus dem Betainchlorhydrat. Ob sie deshalb nicht im Haushalt des Organismus eine große Rolle spielen, ist damit allerdings nicht gesagt. Es wurde daher mit einem Spaltprodukt des Betains, dem aliphatischen Amin *Trimethylamin*, aus der Cholingruppe gearbeitet. Schon bei einer Konzentration von $^{1}/_{1000}$ % stieg der Tonus erheblich und schnell an, indem der Abstand der Kurve von der Abszisse die etwa vierfache Höhe der Anfangskurve erreichte. Die anfänglich auch verstärkten Pendelbewegungen sistierten dagegen sehr bald (Abb. 2). Mit steigenden Konzentrationen wurden die eben geschilderten Wirkungen so verstärkt, daß eine graphische Registrierung wegen der Schleuderbewegung des Hebels nicht mehr möglich war. Das etwa auf ein Viertel seiner Anfangslänge kontrahierte Darm-

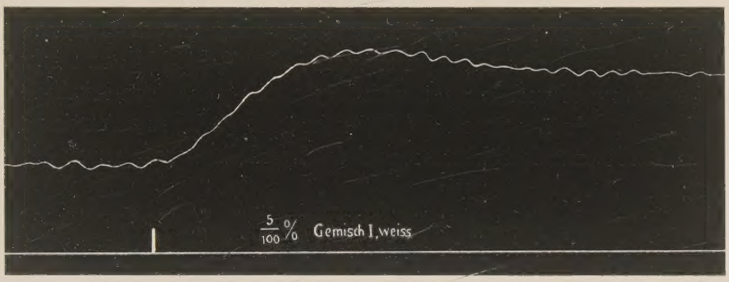

Abb. 3.

stück konnte auch nach mehrfachem Auswaschen nicht aus seinem spastischen Zustand gelöst werden.

9. Zum Vergleich dieser Wirkung mit der bekannten des *Histamins* diente die neunte Versuchsreihe. Bereits in einer Konzentration von $^{1}/_{1000}$ % zeigte sich die doppelt so starke, sonst gleiche Wirkung auf den Tonus wie die des Trimethylamins. Wirkungen höherer Konzentration ließen sich aus bekannten Gründen nicht mehr registrieren. Zum Unterschied gegen Trimethylamin wurden bei Histamin auch die Pendelbewegungen verstärkt. Ferner war ein Auswaschen erfolgreich!

Hiermit wurden die Versuchsreihen mit einzelnen, rein dargestellten Aminosäuren und Aminen abgeschlossen, um zunächst noch mit dem gleichen Objekt nach der gleichen Methodik zwei Versuchsreihen durchzuführen, die etwa als Vorstudium zu dem zweiten Teil dieser Arbeit überleiten. Da bei der üblichen Ernährung und dem Stoffumsatz nie einzelne Amine oder Aminosäuren, sondern immer nur Gemische in Frage kommen, habe ich auch einige Versuche über die Wirkung derartiger Gemische auf den überlebenden Meerschweinchendarm ausgeführt. Ich verfügte über zwei aus Eiweißhydrolyse gewonnene Aminosäuregemische:

Substanz I. Ein Gemisch reiner Aminosäuren, durch Eiweißhydrolysierung aus Pflanzeneiweiß dargestellt, weiß, pulverförmig, wasserlöslich, mit einem Gehalt von 13,6 % N auf 100 g Substanz.

Substanz II. Ein Gemisch von Aminosäuren, ebenso dargestellt, aber nicht ganz rein, braun, pastenähnlich, wasserlöslich, mit einem Gehalt von 16,8 % N auf 100 g Substanz.

Von diesen Gemischen wurden Lösungen in bestimmten Konzentrationen verwendet.

10. Die zehnte Versuchsreihe wurde mit Gemisch I, weiß, eröffnet. Konzentrationen von $^1/_{1000}$ bis $^3/_{100}$% zeigten sich auf Tonus- und Pendelbewegung des Meerschweinchendarms ohne jeden Einfluß. Bei einer Konzentration von $^5/_{100}$% stieg der Tonus deutlich und schnell, indem der doppelte Anfangsabstand von der Abszisse erreicht wurde, während die Pendelbewegungen unverändert blieben (Abb. 3).

11. Die elfte Versuchsreihe wurde mit Gemisch II, braun, abgeschlossen. Erst die Konzentration von $^5/_{100}$% zeigte ein geringes und langsames Ansteigen des Tonus.

In der tabellarischen Übersicht (Tabelle I) sind die Ergebnisse der bisherigen Versuche zusammengestellt.

Es wurde also gefunden, daß in aufsteigender Aminosäurenreihe

1. Glykokoll, d-Alanin und l-Leucin in Konzentrationen von $^1/_{1000}$ bis $^5/_{100}$% auf Tonus- und Pendelbewegungen ohne Einfluß sind;

2. d-Valin in Konzentrationen von $^3/_{100}$ und $^5/_{100}$% auf Tonus und Pendelbewegungen von langsam- und schwach-positivem Einfluß sind;

3. l-Asparaginsäure und d-Glutaminsäure in Konzentrationen von $^1/_{100}$% an den Tonus herabsetzen und die Pendelbewegung zum Sistieren bringen;

4. l-Asparagin in Konzentrationen von $^1/_{100}$% an den Tonus vorübergehend herabsetzt, während die Pendelbewegung unbeeinflußt bleibt;

5. Trimethylamin bereits in Konzentrationen von $^1/_{1000}$% den Tonus schnell und stark steigert und die Pendelbewegungen nach anfänglicher Verstärkung schnell zum Sistieren bringt, während Histamin letztere ebenfalls steigert. Trimethylamin scheint außerdem von einer giftigen Wirkung zu sein. Die verschiedene Wirkung auf Tonus und Pendelbewegung wird ferner bei ihm gezeigt.

Über die Wirkung von Aminosäuregemischen wurde festgestellt, daß

a) Gemisch I in Konzentrationen von $^3/_{100}$% an deutliche Tonussteigerung bewirkte, aber die Pendelbewegung unbeeinflußt ließ;

b) Gemisch II in Konzentrationen erst von $^5/_{100}$% an langsames und schwaches Ansteigen des Tonus bewirkte, während die Pendelbewegung wieder unbeeinflußt blieb.

II. Dynamische Wirkungen auf den allgemeinen Stoffumsatz.

Bei der nunmehr zu betrachtenden Wirkung der Aminosäuren auf den allgemeinen Stoffumsatz im Körper, besonders auf den Lungengaswechsel, steht im Mittelpunkt des Interesses das Phänomen der spezifisch-dynamischen Wirkung der Aminosäuren auf die Oxydation.

Die Fähigkeit mancher Nahrungsstoffe, besonders der Eiweißstoffe und ihrer Bausteine, den Energieumsatz über die im nüchternen Zustande vorhandenen Werte hinaus zu steigern, nennen wir mit *Rubner* bekanntlich spezifisch-dynamische Wirkung. Zur Theorie der spezifisch-dynamischen Wirkung der Aminosäuren darf heute gesagt werden, daß zur Herbeiführung

Tabelle I.

Substanz und Konzentration	%	Einfluß auf Tonus	Einfluß auf Pendelbewegung
1. Glykokoll	$^1/_{1000}$ bis $^5/_{100}$	nihil	nihil
2. d-Alanin	$^1/_{1000}$ bis $^5/_{100}$	„	„
3. d-Valin	$^1/_{1000}$	„	„
	$^1/_{500}$	„	„
	$^1/_{100}$	„	„
	$^3/_{100}$	sehr langsam und schwach positiv	sehr langsam und schwach positiv
	$^5/_{100}$		
4. l-Leucin	$^1/_{1000}$ bis $^5/_{100}$	nihil	nihil
5. l-Asparaginsäure	$^1/_{1000}$	„	„
	$^1/_{500}$	„	„
	$^1/_{100}$	langsam und schwach negativ	langsam sistierend
	$^3/_{100}$	etwas schneller negativ	etwas schneller sist.
	$^5/_{100}$	anfangs wenig positiv, bald negativ	anfangs wenig negativ, vorübergehend positiv, bald sistierend
6. d-Glutaminsäure	$^1/_{1000}$	nihil	nihil
	$^1/_{500}$	„	„
	$^1/_{100}$	negativ	sistierend
	$^3/_{100}$	langsamer negativ	langsamer sistierend
	$^5/_{100}$	„ „	„ „
7. l-Asparagin	$^1/_{1000}$	nihil	nihil
	$^1/_{500}$	„	„
	$^1/_{100}$	vorübergehend negativ	„
	$^3/_{100}$	„ „	„
	$^5/_{100}$	„ „	„
8. Trimethylamin	$^1/_{1000}$	schnell und stark positiv	anfangs positiv, bald sistierend
	$^1/_{500}$	mit steigender Konzentration entsprechend verstärkt	mit steigender Konzentration entsprechend verstärkt
	$^1/_{100}$		
	$^3/_{100}$		
	$^5/_{100}$		
9. Histamin	$^1/_{1000}$	schnell und stark positiv	positiv
	$^1/_{500}$	mit steigender Konzentration entsprechend verstärkt	mit steigender Konzentration entsprechend verstärkt
	$^1/_{100}$		
	$^3/_{100}$		
	$^5/_{100}$		
10. Gemisch I, weiß	$^1/_{1000}$	nihil	nihil
	$^1/_{500}$	„	„
	$^1/_{100}$	„	„
	$^3/_{100}$	langsam positiv	„
	$^5/_{100}$	„ „	„
11. Gemisch II, braun	$^1/_{1000}$	nihil	„
	$^1/_{500}$	„	„
	$^1/_{100}$	„	„
	$^3/_{100}$	„	„
	$^5/_{100}$	sehr langsam und schwach positiv	„

einer spezifisch-dynamischen Wirkung durch Aminosäuren eine Oxydation dieser Aminosäuren nicht erforderlich ist [*Grafe* (12), *Lusk* (13), *Lundsgaard* (14)]. Wir wissen, daß nach *Kisch* (15) Zusatz von Aminosäuren (Glykokoll, Alanin, Phenylalanin, Alanylalanin) zu Gewebsschnitten (Herz, Leber, Niere) eine gesteigerte Gewebsatmung verursacht. Wir wissen, daß enterale Gaben mancher Aminosäuren und Aminosäurengemische eine Steigerung der Oxydation, gemessen am Luft-Sauerstoffverbrauch, beim intakten Körper bewirkt. Wir wissen, daß gelegentlich bei teilweisem oder völligem Ersatz des Nahrungseiweißes durch Aminosäuren bei enteraler Zufuhr der letzteren mehr oder weniger deutliche Erhöhungen des Harn-Kohlenstoffquotienten durch Steigerung des Harn-C-Gehalts entstehen [*Bickel* und *Remesow* (16), *Osuka* (17), *Kanai* (18)].

Wir wissen, daß enterale und parenterale Zufuhr von Aminosäuren (Eiweißhydrolysate, Alanin, Glutaminsäurechlorhydrat u. a.) eine Blutzuckeränderung bewirken [*Lusk*, *Ringer* und *Lusk* (19), *Pollak* und *Bornstein* (20), *Kanai* (18a) u. a.], daß es Aminosäuren gibt, die den Blutzucker senken, die den Blutzucker steigern oder ihn unbeeinflußt lassen [*Schenck* (21)]. Kurz, wir haben genügende Unterlagen, um behaupten zu dürfen, daß Aminosäuren befähigt sind, in den intermediären Stoffwechsel und insbesondere in die Oxydationsvorgänge einzugreifen. Für die am Lungengaswechsel auftretenden spezifisch-dynamischen Wirkungen bei enteraler Aminosäurezufuhr hat man im Laufe der Zeit verschiedene Erklärungen gegeben. *Lundsgaard* hat diese Theorien kürzlich zusammenfassend dargestellt und kritisiert und kommt zu dem Schluß, daß die sogenannte „Reiztheorie" (*Lusk*) zur Erklärung der spezifisch-dynamischen Wirkungen der Aminosäuren am besten geeignet ist. Bei dieser Theorie wird angenommen, daß in dem bei Desamidierung der Aminosäuren im Organismus gebildeten Ammoniak ein Irritament entsteht, das die Oxydation anfacht, also die spezifisch-dynamische Wirkung herbeiführt, in der wir einen Ausdruck für die Gesamtheit der im Intermediärstoffwechsel sich abspielenden Oxydationsprozesse erblicken. *Lundsgaard* läßt neben der Reiztheorie einen eventuellen Energieverbrauch bei der Harnstoffsynthese als Erklärungsmöglichkeit für einen Teil der spezifisch-dynamischen Wirkung gelten. Die Beobachtungen von *Frank* (22), *Wilhelmj* und *Bollmann* (23) über das Ausbleiben einer spezifisch-dynamischen Wirkung von Aminosäuren an dehepatisierten Hunden stützen diese Theorie durchaus. Die spezifisch-dynamische Wirkung einzelner Aminosäuren sowohl nach enteraler als auch nach parenteraler Zufuhr ist bisher nur in Tierversuchen festgestellt worden. *Rapport* und *Beard* (24) wiesen sie bei Glutaminsäure, Asparaginsäure und Cystin nach, während sie bei Histidin fehlte. *Wilhelmj* und *Frank* fanden die spezifisch-dynamische Wirkung bei Alanin und Glycin, und sie fanden gleichzeitig mit der Grundumsatzsteigerung auch eine leichte Erhöhung des respiratorischen Quotienten. *Lundsgaard* stellte die spezifisch-dynamische Wirkung bei Glykokoll, Alanin, Glutaminsäure, Asparaginsäure und Thyroxin fest.

Nach alledem läßt sich das Wesentliche, was bisher über dynamische Wirkungen von Aminosäuren im allgemeinen Körperstoffwechsel bekannt geworden ist, folgendermaßen zusammenfassen: Die dynamischen Wirkungen von aliphatischen und aromatischen Aminosäuren zeigen sich ebensowohl in der Beeinflussung einzelner Komponenten des zum Umsatz gelangenden Materials in einzelnen Phasen dieses Umsatzes,

wie auch in einer Beeinflussung der Gesamtoxydation. Neben Oxydationssteigerung (Grundumsatzerhöhung) wurden auch Oxydationshemmungen (Erhöhung des Harn-Kohlenstoffquotienten) beobachtet. Ferner üben die Aminosäuren eine spezifisch-dynamische Wirkung aus in Abhängigkeit von der Art der verwendeten Aminosäuren und ihrer Dosierung, wie der Art der Applikation (enteral oder parenteral, schnell oder langsam) derselben. Endlich ist eine Steigerung des respiratorischen Quotienten beobachtet worden.

Da nun, wie ich schon sagte, alle diese Beobachtungen über die dynamische Wirkung von Aminosäuren auf den Stoffumsatz immer nur am Tier gemacht worden sind, war es bei der großen ernährungsphysiologischen Bedeutung, die die Aminosäuren als Eiweißbausteine haben, sehr erwünscht, wenigstens die wichtigsten der hierher gehörigen Untersuchungen am Menschen selbst nachzuprüfen. Zu dieser letzten Gruppe von Untersuchungen gehört zweifellos vor allem auch das Phänomen der spezifisch-dynamischen Wirkung der Aminosäuren. Ich habe daher die folgenden Versuche an mir selbst ausgeführt.

Experimenteller Teil.

Zur Verwendung gelangten die beiden aus dem ersten Teil dieser Arbeit bekannten, aus Eiweißhydrolyse gewonnenen Aminosäurengemische, und zwar wurden zur Feststellung der zulässigen Dosierungen zunächst Vorversuche an Kaninchen angesetzt, die im folgenden dargestellt sind. Durch vergleichende Überlegungen wurde als erste Versuchsdosis 0,2 g N pro Körperkilogramm gewählt.

1. Gemisch I enthielt 13,6 % N pro 100 g Substanz, d. h. 1 g N pro 7,35 g Substanz. Pro 1 kg Kaninchen waren 0,2 g N zu geben beabsichtigt. 0,1 g N pro 0,735 g Substanz, also 0,2 g N pro 1,470 g Substanz, d. h. pro 1 kg Kaninchen, mußten 1,470 g des Gemisches I gegeben werden.

Da das Kaninchen nüchtern 2,85 kg wog (Alb. —, Sacch. —), ergab sich die einzunehmende Dosis zu 4,2 g des Gemisches I. Diese 4,2 g wurden in 30 ccm Aqua dest. gelöst. Mithin ergab sich eine 14 %ige Lösung von Gemisch I. Diese wurde durch Schlundsonde dem Kaninchen *K* 1 einverleibt.

2. Gemisch II enthielt 16,8 % N pro 100 g Substanz. Bei einem Nüchterngewicht des zweiten Kaninchens *K* 2 von ebenfalls 2,85 kg (Alb. —, Sacch. —) ergab sich unter Zugrundelegung obiger Rechnung als einzunehmende Dosis 3,4 g des Gemisches II. Diese 3,4 g in 30 ccm Aqua dest. gelöst, ergaben eine 11,3 %ige Lösung von Gemisch II, die dem Kaninchen *K* 2 in bekannter Weise einverleibt wurde.

K 1 und *K* 2 wurden nun weiterhin für 24 Stunden nüchtern in ihrem Käfig belassen und ihre Urine aufgefangen. Während die Tiere sich vor Einnahme der Gemische am Morgen munter und freßlustig zeigten, hockten sie nachdem zusammengekauert in einer Ecke und begannen erst gegen Abend sich für von außen genähertes Futter zu interessieren. Am nächsten Morgen zeigten sie wieder ihr früheres Gebaren. Beide Urine waren frei von Albumen und Saccharum. Die Dosis von 0,2 g N pro 1 kg Körpergewicht hatte sich also in beiden Fällen als nicht unmittelbar schädlich

erwiesen. Die Tiere zeigten auch in der nächsten Woche keine auffälligen Zeichen einer Schädigung. Es wurde daher Abstand von einer Wiederholung mit stärkerer Dosis genommen. Da indessen die Tiere nach der Einnahme der Substanz, wie bereits erwähnt, bis zum Abend in ihrem Käfig gegen ihre sonstige Gewohnheit sich still verhalten hatten, die Möglichkeit einer Spätschädigung nicht einwandfrei zu verneinen war und da ferner bei einer einmaligen raschen venösen Injektion von 0,2 g N pro Körperkilogramm andere Versuchskaninchen ad exitum kamen, wurde für die nun vorzunehmenden Selbstversuche eine Anfangsdosis von 0,05 g N pro 1 kg Körpergewicht gewählt. Die Untersuchungen fanden im Paul-Gerhardt-Stift-Krankenhaus unter Leitung des Chefarztes der inneren Abteilung, Herrn Professor Dr. *Arnoldi*, dem ich hierfür dankbar verpflichtet bin, an der Gaswechselapparatur von *Haldane-Knipping* statt.

Die Vorversuche fanden in Zwischenräumen von je $^1/_2$ Woche statt.

Ruhenüchternwerte.

1. Versuchsreihe:

I. Bestimmung . . . . . + 3,2 % GU., RQ. = 0,78
II. Bestimmung . . . . . nicht angesetzt

Ruhenüchternwerte.

2. Versuchsreihe:

I. Bestimmung . . . . . — 3,1 % GU., RQ. = 0,87
II. Bestimmung (nach 1 Stunde) . . . — 1,4 % GU., RQ. = 0,86

Die erhaltenen Werte deuteten in ihrer verhältnismäßig konstanten und erwarteten Größenordnung an, daß eine Gewöhnung an das Arbeiten des Gaswechselapparats hinreichend erfolgt war. Es wurde daher mit der Ermittlung der Probemahlzeitwerte begonnen.

Probemahlzeit: 100 g Schabefleisch, zwei Scheiben Brot je 25 g = 50 g, 50 g Butter.

Probemahlzeitwerte.

3. Versuchsreihe:

I. Bestimmung (Ruhenüchternwert) . + 2 % GU., RQ. = 0,83
II. Bestimmung (nach Einnahme der Probemahlzeit und 1 Stunde absoluter Ruhe) . . . . . + 16,7 % GU., RQ. = 0,87
III. Bestimmung (nach einer weiteren Stunde absoluter Ruhe). . . . . + 2,8 % GU., RQ. = 0,75

Da die erhaltenen Probemahlzeitwerte den physiologischen und erwarteten Größenordnungen entsprachen, konnten somit die eigentlichen Versuchsreihen angesetzt werden.

Gemisch I enthielt 1 g N in 7,35 g Substanz. Pro 1 kg Körpergewicht sollten 0,05 g N genommen werden. 0,05 g N waren in 0,37 g Substanz enthalten.

Pro 1 kg Körpergewicht also 0,37 g Substanz.

Pro 70 kg Körpergewicht also 25,7 g Substanz des Aminosäuregemisches I.

Erst nachdem ein Verhältnis von 25,7 g Substanz zu 300 ccm Aqua dest., d. h. eine 8,6 %ige Lösung des Gemisches I hergestellt war, konnte in Abständen von je 2 Minuten ein Quantum von etwa 30 ccm langsam getrunken

werden, so daß in 20 Minuten die gesamte Versuchslösung einverleibt war. Die Lösung war im Aussehen hell, doch trübe, etwa wie Seifenwasser, im Geruch etwa wie Fleischbrühe, der Geschmack bitter, sauer, salzig, stumpf. Sie bewirkte auf den Schleimhäuten das Gefühl der Adstringention. Da es sich um eine immerhin recht konzentrierte Säurelösung handelte, die zudem in größerer Menge getrunken wurde, ist es kaum erstaunlich, daß ihr Genuß mit gewissen unangenehmen Begleiterscheinungen verknüpft war. Es war also sicher die für solche Versuche eben noch zulässige Maximaldosis verwandt worden.

Versuchswerte.

4. Versuchsreihe (Aminosäurengemisch I):

I. Bestimmung (Ruhenüchternwert) . + 2,1 % GU., RQ. = 0,77
II. Bestimmung (nach Einnahme des Gemisches I und 1 Stunde absoluter Ruhe) . . . . . + 36 % GU., RQ. = 1,2!

Diese Werte bezogen sich auf eine eigentliche Versuchsdauer von nur 8 Minuten, da nach dieser Zeit die Möglichkeiten der Apparatur bereits erschöpft waren!

III. Bestimmung ($2^1/_2$ Stunden nach der Substanzeinnahme) . . . . . + 22,1 % GU., RQ. = 0,83

Die Versuchsperson blieb nach Beendigung der Gaswechselversuche zunächst weiter nüchtern bis zum Ausscheiden der fälligen Flüssigkeit durch den Harn. Die Untersuchung hatte das gleiche Ergebnis wie die vorangegangene Untersuchung: Alb. —, Sacch. —. Nach einer weiteren Woche wurden die Versuchsreihen mit dem II. Aminosäurengemisch angesetzt. Gemisch II enthielt 1 g N in 5,95 g Substanz. Es sollte wieder pro 1 kg Körpergewicht 0,05 g N genommen werden. 0,05 g N waren in 0,298 g Substanz enthalten. Pro 1 kg Körpergewicht also 0,298 g Substanz. Pro 70 kg Körpergewicht also 20,8 Substanz des Aminosäurengemisches II.

Das Lösungsverhältnis von 20,8 zu 300, d. h. eine 6,9 %ige Lösung von Gemisch II erwies sich auch hier als das zweckmäßigste. Diese Lösung war im Aussehen klar und braun, an der Oberfläche leicht grünlich schillernd. Sie roch intensiv nach Fleischbrühe und war einer solchen auch geschmacklich nicht unähnlich. Sie wurde in fünfmaligem Ansetzen während etwa 10 Minuten richtig ausgetrunken. Im Gegensatz zu der Lösung von dem ersten weißen, kristallisierten Aminosäurengemisch war die Lösung dieses braunen Gemisches weit angenehmer zu trinken und bewirkte auch keine nennenswerten Störungen des Wohlbefindens.

5. Versuchsreihe:

I. Bestimmung (Ruhenüchternwert) . + 1,7 % GU., RQ. = 0,77
II. Bestimmung (nach Einnahme des Gemisches II und 1 Stunde absoluter Ruhe) . . . . . + 11 % GU., RQ. = 0,98
III. Bestimmung (2 Stunden nach der Substanzeinnahme) . . . . . + 21 % GU., RQ. = 0,71
IV. Bestimmung (3 Stunden nach der Substanzeinnahme) . . . . . + 20,8 % GU., RQ. = 0,75

Die Nachuntersuchung ergab im Harn: Alb. —, Sacch. —. Keinerlei Beschwerden.

Nach einer weiteren Woche wurden die Versuchsreihen mit der um die Hälfte herabgesetzten Dosis von nun 0,025 g N pro 1 kg Körpergewicht fortgesetzt, und zwar wurde diesmal mit Aminosäurengemisch II begonnen. Unter Zugrundelegung der bekannten und geforderten Daten ergab sich ein Verhältnis von 10,41 g des Aminosäurengemisches II zu 150 g Aqua dest., d. h. wieder eine 6,9 %ige Lösung von Aminosäurengemisch II. Also gleiche Konzentration, aber nur halbe Menge. Die gelöste Menge konnte in einigen Zügen in etwa 3 Minuten ausgetrunken werden.

6. Versuchsreihe:

I. Bestimmung (Ruhenüchternwert) . + 1,6 % GU., RQ. = 0,80
II. Bestimmung (nach Einnahme des Gemisches II und 1 Stunde absoluter Ruhe) . . . . . + 9,5 % GU., RQ. = 1,00
III. Bestimmung (2 Stunden nach der Substanzeinnahme) . . . . . + 8,5 % GU., RQ. = 0,85
IV. Bestimmung (3 Stunden nach der Substanzeinnahme) . . . . . + 6,3 % GU., RQ. = 0,82
V. Bestimmung (4 Stunden nach der Substanzeinnahme) . . . . . + 6,1 % GU., RQ. = 0,78

Nach einer Pause von 2 Wochen wurde erneut das Aminosäurengemisch I untersucht. Es ergab sich ein Verhältnis von 12,86 g Aminosäurengemisch I zu 150 ccm Aqua dest., d. h. wieder eine 8,6 %ige Lösung von Aminosäurengemisch I, nur in der Quantität auf die Hälfte reduziert. Die Lösung war geschmacklich und in ihren sonstigen Wirkungen von der ersten Lösung bei der vierten Versuchsreihe nicht wesentlich verschieden.

7. Versuchsreihe:

I. Bestimmung (Ruhenüchternwert) . + 3,7 % GU., RQ. = 0,81
II. Bestimmung (nach Einnahme des Gemisches I und 1 Stunde absoluter Ruhe) . . . . . + 18,8 % GU., RQ. = 1,2!

Diese Werte bezogen sich auf eine eigentliche Verbrauchsdauer von nur 8 Minuten, da nach dieser Zeit abermals die Möglichkeiten der Apparatur erschöpft waren.

III. Bestimmung (2 Stunden nach der Substanzeinnahme) . . . . . + 12,8 % GU., RQ. = 0,94
IV. Bestimmung (3 Stunden nach der Substanzeinnahme) . . . . . + 11,0 % GU., RQ. = 0,86
V. Bestimmung (4 Stunden nach der Substanzeinnahme) . . . . . + 9,6 % GU., RQ. = 0,82

Die Nachuntersuchung ergab wie vorher im Harn: Alb. —, Sacch. —. Keine besonderen Beschwerden.

Es wurde also gefunden:

1. Aminosäurengemisch I mit 13,6 % N, in Konzentrationen von 0,05 und 0,025 g N pro Körperkilogramm oral gegeben, bewirkte in beiden Fällen beim Menschen eine schnelle und starke Erhöhung des Grundumsatzes, die erst nach Stunden abklang.

2. Aminosäurengemisch II mit 16,8 % N, in Konzentrationen von 0,05 und 0,025 g N pro Körperkilogramm oral gegeben, machte ebenfalls beim Menschen eine schnelle, doch nicht ganz so starke Erhöhung des Grundumsatzes wie bei Aminosäurengemisch I.

3. In allen Fällen rief die perorale Aminosäurengabe eine deutliche Erhöhung des respiratorischen Quotienten hervor, in der die von mir bei der Literaturübersicht angeführten Beobachtungen über die Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels durch Aminosäurengaben eine wichtige Ergänzung finden.

Literatur.

1) *Bickel*, Intern. Beitr. z. Pathol. u. Therap. d. Ernährungsstörungen **5**, 1914; Arch. f. Verdauungskrankh. **46**, 1929. — 2) *Ivy* u. *Javois*, The Amer. J. of Physiol. **71**, 1925. — 3) *Korchow*, diese Zeitschr. **190**, 188, 1927. — 4) *Tagawa*, ebenda **243**, 330, 1931. — 5) *Brouha*, C. r. des séances de la soc. de biol. **90**, 9; **91**, 32; **92**, 3. — 6) *Nakamura*, Tohoku journal of exp. med. **6**, H. 3/4. — 7) *Orient*, Zeitschr. f. d. ges. exper. Med. **59**. — 8) *Frédéricq* u. *Brouha*, Arch. intern. de physiol. **20**, H. 2 u. 26, H. 1—4. — 9) *Russo*, Ann. Clin. med. e Med. sper. **19**. — 10) *Lussana*, C. r. de la soc. de biol. **65**; Archivio do fisiol. **8**, 467—483; Archiv internat. de physiol. **12**, 79—95; **12**, 142—148. — 11) *Frédéricq*, C. r. des séances de la soc. de biol. **87**, 24; **89**, 26. — 12) *Grafe*, Deutsch. Arch. f. klin. Med. **118**, 1, 1926; diese Zeitschr. **165**, 102, 1925. — 13) *Lusk*, J. of biol. Chem. **12**, **13**, **15**, **20**, **21**, **36**, **40**, **49**, **58**, **60**, **66**, **69**, **72**. — 14) *Lundsgaard*, Skand. Arch. f. Physiol. **62**. — 15) *Kisch*, diese Zeitschr. **238**, 351, 1931. — 16) *Bickel* u. *Remesow*, ebenda **186**, 54, 1927. — 17) *Osuka*, ebenda **246**, 104, 1932. — 18) *Kanai*, ebenda **255**, 307, 1932. — 18a) *Derselbe*, ebenda **248**, 383, 1932. — 19) *Ringer* u. *Lusk*, Ergebn. d. Physiol. **33**, 103, 1931. — 20) *Pollak* u. *Bornstein*, diese Zeitschr. **212**, 137, 1929. — 21) *Schenck*, Schmiedeberg-Naunynsches Arch. f. exper. Pathol. u. Pharm. **167**. — 22) *Frank*, Amer. J. of Physiol. **81**, 496, 1927. — 23) *Wilhelmj* u. *Bollmann*, J. of biol. Chem. **77**, 1. — 24) *Rapport* u. *Beard*, ebenda **73**, 1, 1927.

Lebenslauf

Der Verfasser, Joachim Schubert, wurde am 16. April 1907 als erstes Kind des verstorbenen städtischen Gartendirektors Emil Schubert zu Berlin-Zehlendorf geboren. Er erwarb nach neunjährigem Besuch der Oberrealschule Berlin-Zehlendorf das Zeugnis der Reife Ostern 1926 und danach das Lateinzeugnis am Staatlichen Friedrich-Wilhelms-Gymnasium zu Berlin.

Die ärztliche Vorprüfung legte er am 11. März 1929 in Berlin, die ärztliche Staatsprüfung am 27. Juni 1933 in Berlin, beide mit der Note „Gut“ ab.

Der Studiengang des Verfassers stand unter dem Zeichen ausgeprägten Werkstudententums. Dem Verfasser war es vergönnt, volle Honorarfreiheit und ein Stipendium zu erhalten.